



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою: елосульфаз а альфа

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Надані у висновку дані є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 16.07.2025 р.

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу елосульфаз а альфа за показанням лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту б пункту 8 (листи МОЗ України від 05.05.2025 № 25/14470/2-25 та від 22.05.2022 №25/16688/2-25) Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 із змінами.

У 2022 році уповноваженим органом було проведено ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу елосульфаз а альфа за тим же показанням –

лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу (висновок уповноваженого органу від 01.09.2022¹).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 16.07.2025 р. у Державному реєстрі лікарських засобів²:

ВІМІЗИМ®, концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл; по 5 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Виробник - Ветгер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; АндерсонБрекон (ЮК) Лімітед, Великобританія; БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія.

Заявник - ТОВ "БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія".

2) торговельна назва лікарського засобу: МІОЗИМ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Елосульфаза/Elosulfase alfa

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

1 мл розчину містить 1 мг елосульфази альфа; 1 флакон містить 5 мг елосульфази альфа; допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат; натрію дигідрофосфат, моногідрат; L-аргініну гідрохлорид; сорбіт (Е 420); полісорбат 20; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл; по 5 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

рекомендована доза елосульфази альфа становить 2 мг/кг маси тіла із введенням один раз на тиждень. Загальний об'єм інфузії слід вводити протягом приблизно 4 годин. З огляду на ймовірність реакцій гіперчутливості до елосульфази альфа, пацієнти повинні отримати антигістамінні засоби з антипіретиками чи без протягом 30-60 хвилин до початку інфузії.

Діти: дозування для педіатричних пацієнтів таке ж саме, як і для дорослих.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ВІМІЗИМ, реєстраційне посвідчення: №UA/14547/01/01, термін дії РП з 26.05.2020 по 26.05.2025³.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

¹<https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/4.-vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoi-CC%88-oczinky-medychnyh-tehnologij-za-skorochenoyu-proceduroyu-elosulfaza-alfa-vid-01.09.2022.pdf>

²<http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%E2%B3%EC%B3%C7%C8%CC>

³<http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=BF0E56DE2555FE53C2258751002F6157>

Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти.
Код АТХ А16А В12.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ вказане одне показання до медичного застосування: лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Лікування мукополісахаридозу IVA типу (синдром Моркіо А, МПС IVA) у пацієнтів будь-якого віку.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

Мукополісахаридоз IV типу входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за №1439/26216⁴. Згідно з Концепцією розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, однією зі стратегічних цілей є забезпечення справедливого доступу до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування⁵.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Мукополісахаридоз IV типу – це лізосомальна хвороба накопичення, яка існує у двох формах (IVA типу та IVB типу). Мукополісахаридоз IVA типу (далі - МПС IVA) та IVB типу мають подібну клінічну симптоматику, два типи можна відрізнити лише шляхом молекулярно-генетичного або біохімічного тестування. МПС IVA виникає через дефіцит ферменту N-ацетил-галактозамін-6-сульфатази, а IVB - через дефіцит бета-галактозидази⁶. За міжнародною класифікацією ВООЗ МКХ-11 мукополісахаридоз IV типу має код 5C56.32 (Mucopolysaccharidosis type 4)⁷.

⁴<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>

⁵Розпорядженням КМУ 377-р від 28.04.2021 р. «Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁶<https://rarediseases.org/rare-diseases/morquio-syndrome/>

⁷<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f2078241550>

Клінічно два типи МПС (IVA та IVB) мають схожі скелетні прояви, однак, МПС IVA характеризується більш обтяженим фенотипом. МПС IVA зазвичай діагностується на другому році життя. Прогресивні деформації скелета та суглобів включають платиспондилію, кіфоз, сколіоз, килеподібна грудна клітка (pectus carinatum), X-подібне викривлення ніг (genu valgum), деформації довгих кісток та гіпереластичність суглобів (joint hyperlaxity) (ший, кистей, пальців, стегон, колін). Потенційні нервові ускладнення є вторинними щодо деформацій скелета. У віці від 2 до 5 років гіпоплазія у поєднанні з гіпереластичністю суглобів призводить до нестабільності на рівні перших двох шийних хребців, що підвищує ризик компресії спинного мозку. Пацієнти страждають на дисморфізм обличчя, порушення легеневого дихання, що супроводжується сильним обмеженням ємності легенів, схильністю до пневмонії та обструкцією/звуженням трахеї. Позаскелетні прояви включають гепатомегалію, патології клапанів серця (valvulopathy), втрату слуху, помутніння рогівки та гіпоплазію зубів. У більшості випадків люди з мукополісахаридозом IV мають нормальний інтелект. Прогноз залежить від тяжкості захворювання та якості лікування. У разі відсутності лікування, пацієнти з МПС IVA зазвичай не виживають після третього десятиліття життя, але при належному лікуванні - пацієнти можуть жити понад 50, а деякі понад 70 років.

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet⁸ від 2020 року поширеність мукополісахаридозу коливається в усьому світі від 1/240 000 до 7 600 000, середня поширеність у світі становить приблизно 1/1 500 000.

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 22.05.2022 №25/16688/2-25, станом на 2025 кількість пацієнтів з МПС IVA, яким призначено елосульфазу альфа, становить [REDACTED] ([REDACTED]).

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

При проведенні **повторного аналізу доказових даних щодо підходів до лікування пацієнтів з МПС IVA** у пацієнтів будь-якого віку проведено оновлений пошук третинних джерел інформації на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed та Trip Database, а також пошук галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України.

В результаті проведеного оновленого пошуку було встановлено, що з моменту публікації висновку уповноваженого органу з державної ОМТ за

⁸[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=872&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=morquio&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)%20concerned=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-&title=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=872&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=morquio&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)%20concerned=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-&title=Mucopolysaccharidosis-type-4--Morquio-disease-)

скороченою процедурою у 2022 році не було затверджено нових галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при МПС IVA (синдром Моркіо А).

Елосульфаз альфа не включена до **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 №971⁹**.

Також за результатами повторного пошуку третинних джерел було знайдено оновлену версію **Національного протоколу з діагностики та лікування мукополісахаридозів Національного органу з питань охорони здоров'я Франції 2025 року (Protocole National de Diagnostic et de Soins. Mucopolysaccharidoses)¹⁰**. У зазначеному протоколі було вказано, що застосування трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (далі - ТГСК) для лікування МПС IVA слід обговорювати у кожному конкретному випадку, якщо діагноз поставлений на ранній стадії, на багатопрофільній консультаційній нараді з фахівцями з трансплантології, дитячими неврологами та фахівцями з обміну речовин. Також рекомендація щодо застосування елосульфазу альфа (Vimizim®) для лікування пацієнтів з діагнозом МПС IVA у дозі 2 мг/кг на тиждень залишається незмінною, як було зазначено у версії Національного протоколу з діагностики та лікування мукополісахаридозів 2016 року¹¹ у висновку уповноваженого органу за скороченою процедурою у 2022 році.

За даними оновлених рекомендацій Департаменту охорони здоров'я Австралії 2024 року¹², які було знайдено уповноваженим органом, пацієнти з МПС IVA отримують доступ до лікування елосульфазом альфа в рамках програми “Ліки, що рятують життя”.

Також у висновку уповноваженого органу у 2022 році були представлені рекомендації щодо застосування елосульфазу альфа для лікування МПС IVA:

- Консенсусна заява стосовно ферментозамісної терапії МПС IVA типу в країнах Центральної та Південно-Східної Європи 2022 року¹³;

- Рекомендації щодо лікування МПС IVA: систематичні рекомендації, засновані на доказах і консенсусі 2019 року¹⁴.

Отже, клінічні рекомендації щодо застосування елосульфазу альфа 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень у пацієнтів з МПС IVA залишаються актуальними за даними оновленого Національного протоколу з діагностики та лікування

⁹<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

¹⁰https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/mucopolysaccharidoses_-_pnds_-_janvier_2025.pdf

¹¹https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_mucopolysaccharidoses.pdf

¹²https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-09/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-iva-mps-iva-guidelines_0.pdf

¹³<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02332-7>

¹⁴<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1074-9>

мукополісахаридозів Франції 2025 року, оновлених рекомендацій Департаменту охорони здоров'я Австралії 2024 року, а також за представленими раніше рекомендаціями Європейської консенсусної заяви 2022 року та рекомендаціями щодо лікування мукополісахаридозу IVA 2019 року.

При проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою у 2022 році лікарського засобу елосульфаза альфа технологіями порівняння були ТГСК та найкраща підтримуюча терапія (далі - НПТ) для лікування МПС IVA типу (синдром Моркіо А) у пацієнтів будь-якого віку. Оскільки ТГСК не рекомендована для лікування МПС IVA типу, може застосовуватись виключно у індивідуальних випадках, а також, враховуючи відсутність альтернативних лікарських засобів в регуляторних переліках для лікування МПС IVA, в якості релевантного компаратора розглядається НПТ (плацебо).

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведено оновлену стратегію пошуку з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки **елосульфази альфа в порівнянні з НПТ** (плацебо).

Для виявлення вторинних джерел доказових даних порівняльної клінічної ефективності елосульфази альфа та НПТ було проведено оновлену пошукову стратегію в базах даних PubMed database та The Cochrane Library Database.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку елосульфази альфа порівняно з НПТ для лікування пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку.

Досліджувана популяція: пацієнти будь-якого віку із МПС IVA.

Досліджуваний лікарський засіб: елосульфаза альфа (2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень).

Компаратор: НПТ або плацебо.

Основні досліджувані результати: результати тесту з 6-хвилинною ходьбою, 3-хвилинного тесту підйому по сходах, рівень кератансульфату в сечі, показники дихальної функції, якість життя, безпека.

Критерії включення: систематичні огляди, мета-аналізи клінічних досліджень, що вивчали ефективність та безпеку застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA будь-якого віку. **Критерії виключення:** дослідження на тваринах, рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінною від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку: mucopolysaccharidosis type 4A; mucopolysaccharidosis IVA; mucopolysaccharidosis type iva; MPS IVA; morquio A syndrome; elosulfase alfa, best supportive care, placebo, enzyme replacement therapy, ERT. Застосовувались оператори Boolean (AND, OR) та фільтри: Meta-Analysis, Network Meta-Analysis, Systematic Review, Review, а також full-text, English. Роки пошуку не обмежувались.

В результаті пошуку було виявлено публікації:

- “Lee CL, Chuang CK, Syu YM, Chiu HC, Tu YR, Lo YT, Chang YH, Lin HY, Lin SP. Efficacy of Intravenous Elosulfase Alfa for Mucopolysaccharidosis Type IVA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2022 Aug 20;12(8):1338. doi: 10.3390/jpm12081338. PMID: 36013287; PMCID: PMC9409773”, далі - *Lee et al., 2022*¹⁵;

- “Huang L, Wu J, Tang B, Wu J, Wei F, Li HQ, Li L, Wang X, Wang B, Wu W, Hong X. Efficacy of different treatment strategies in patients with mucopolysaccharidosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 May 2;20(1):211. doi: 10.1186/s13023-025-03735-y. PMID: 40317013; PMCID: PMC12049060”, далі - *Huang et al., 2025*¹⁶.

В систематичному огляді з метааналізом *Lee et al., 2022*¹⁷ представлені порівняльні результати ефективності застосування елосульфази альфа з НПТ (плацебо) у пацієнтів з МПС IVA.

Метою систематичного огляду з метааналізом *Lee et al., 2022* було провести оцінку ефективності та безпеки внутрішньовенного введення елосульфази альфа для лікування пацієнтів з МПС IVA.

Пошук джерел для систематичного огляду з метааналізом *Lee et al., 2022* було проведено у Національному Центрі Біотехнологічної інформації, PubMed, EMBASE та Кокранівській бібліотеці.

До систематичного огляду були включені 2 рандомізовані клінічні дослідження (*Hendriksz et al., 2014*¹⁸, *Hendriksz et al., 2015*¹⁹) та 4 когортні дослідження (*Hughes et al., 2017*²⁰, *Hendriksz et al., 2018*²¹, *Hendriksz et al., 2016*²², *Hendriksz et al., 2016*²³). Серед досліджуваних 550 осіб, 327 пацієнтів отримували елосульфазу альфа, 223 - плацебо. Середній вік пацієнтів становив 30 років (від 10 до 50 років). Середній термін спостереження за пацієнтами, які отримували елосульфазу альфа, становив 2,3 роки, в групі плацебо - 1,4 років.

У систематичному огляді з метааналізом *Lee et al., 2022* представлені порівняльні результати оцінки рівня кератансульфату в сечі, проведення тесту 6-хвилинної ходьби та 3-хвилинного тесту підйому по сходах, форсованої життєвої ємності легень, першої секунди форсованого видиху, максимальної довільної вентиляції легень, показників за Опитувальником з оцінки здоров'я пацієнтів з МПС (самообслуговування, допомога опікуна, мобільність) елосульфази альфа та плацебо (таблиця 1).

¹⁵<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9409773/>

¹⁶<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12049060/>

¹⁷<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9409773/>

¹⁸<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4206772/>

¹⁹<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719214002777?via%3Dihub>

²⁰<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535791/>

²¹<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719217306571?via%3Dihub>

²²<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719216301172?via%3Dihub>

²³<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5065598/>

Таблиця 1. Результати ефективності застосування елосульфазу альфа порівняно з плацебо у пацієнтів з МПС IVA за даними систематичного огляду з метааналізом *Lee et al., 2022*

Кінцева точка/Публікації	Результат
Рівень кератансульфату в сечі <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT*, MPP**); <i>Hendriksz et al., 2014</i> (2 мг/кг 1 раз на тиждень/2 мг/кг 1 раз на 2 тижні); <i>Hendriksz et al., 2016</i> (ITT, MPP)	-0,260 (95% CI: -0,405, -0,115) p < 0,001
Тест 6-хвилинної ходьби <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2014</i> (2 мг/кг 1 раз на тиждень/2 мг/кг 1 раз на 2 тижні); <i>Hendriksz et al., 2016</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2015</i>	-0,102 (95% CI: -0,238, 0,034) p = 0,042
3-хвилинний тест підйому по сходах <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2014</i> (2 мг/кг 1 раз на тиждень/2 мг/кг 1 раз на 2 тижні); <i>Hendriksz et al., 2016</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2015</i>	-0,182 (95% CI: -0,333, -0,031) p = 0,018
Форсована життєва ємність легень <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2014</i> (2 мг/кг 1 раз на тиждень/2 мг/кг 1 раз на 2 тижні); <i>Hendriksz et al., 2016</i> (ITT, MPP)	-0,293 (95% CI: -0,473, -0,114) p < 0,001
Перша секунда форсованого видиху <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2016</i> (ITT, MPP)	-0,311 (95% CI: -0,601, -0,020) p = 0,025
Максимальна довільна вентиляція легень <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2014</i> (2 мг/кг 1 раз на тиждень/2 мг/кг 1 раз на 2 тижні); <i>Hendriksz et al., 2016</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2015</i>	-0,213 (95% CI: -0,378, -0,048) p = 0,011
Опитувальник з оцінки здоров'я пацієнтів з МПС	
- самообслуговування <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2018</i> (ITT, MPP)	-0,360 (95% CI: -0,974, 0,253) p = 0,049
- допомога опікуна <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2018</i> (ITT, MPP)	-0,408 (95% CI: -0,594, -0,222) p < 0,001
- мобільність <i>Hughes et al., 2017</i> (ITT, MPP); <i>Hendriksz et al., 2018</i> (ITT, MPP)	-0,587 (95% CI: -1,201, 0,027) p = 0,041

*ITT (intention to treat): популяція з наміром лікування;

**MPP (modified per protocol): модифікована популяція за протоколом.

Отже, за даними систематичного огляду з метааналізом *Lee et al., 2022* застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA порівняно з НПТ (плацебо) призводить до покращення результатів за оцінюваними кінцевими клінічними точками зі статистично значущою різницею щодо рівня кератансульфату в сечі, тесту 6-хвилинної ходьби та 3-хвилинного тесту підйому по сходах, дихальної функції та показників за Опитувальником з оцінки здоров'я пацієнтів з МПС.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду з метааналізом, який представлено в публікації *Lee et al., 2022*, за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses). Досліджуване питання дослідження, критерії включення та виключення чітко зазначені. Пошук публікацій було проведено в 4 електронних джерелах. Статистичний аналіз проведено відповідними методами, представлена оцінка гетерогенності досліджень. Методологічна якість публікації *Lee et al., 2022* уповноваженим органом з державної ОМТ була оцінена як низька, оскільки авторами:

- не вказано кількість осіб, які проводили відбір публікацій;
- не представлено перелік виключених публікацій;
- не достатньо описані характеристики включених досліджень;
- не проведена оцінка ризику систематичних помилок включених досліджень.

В систематичному огляді з метааналізом *Huang et al., 2025* проводилась оцінка ефективності ферментозамісної терапії (ФЗТ) для пацієнтів з мукополісахаридозом (МПС) з метою визначення найефективнішої терапії для кожного підтипу та надання відповідних рекомендацій для клінічної практики.

Огляд *Huang et al., 2025* включав 23 рандомізовані клінічні дослідження за участю 1047 осіб з мукополісополісахаридом I-VI типів.

Для дослідження ефективності застосування елосульфази у пацієнтів з МПС IVA до систематичного огляду були включені рандомізовані клінічні дослідження *Berger et al., 2018*²⁴ та *Burton et al., 2015*²⁵, в яких порівнювались різні дози та режими застосування елосульфази (2 мг/кг або 4 мг/кг 1 раз на тиждень або 1 раз на 2 тижні), а також рандомізовані клінічні дослідження *Hendriksz et al., 2014*²⁶, *Hughes et al., 2017*²⁷, *Hendriksz et al., 2016*, в яких оцінювали клінічну ефективність елосульфази порівняно з плацебо.

Враховуючи досліджуване РІСО у висновку уповноваженого органу, а також рекомендацію щодо застосування елосульфази альфа у дозі 2 мг/кг маси із введенням 1 раз на тиждень за даними інструкції для медичного застосування

²⁴<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29159458/>

²⁵<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069231/>

²⁶<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4206772/>

²⁷<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535791/>

лікарського засобу, уповноваженим органом було проаналізовано результати систематичного огляду з метааналізом *Huang et al., 2025* щодо порівняльної клінічної ефективності елосульфузи альфа у дозі 2 мг/кг маси 1 раз на тиждень та встановлено, що застосування елосульфузи альфа у порівнянні з плацебо призводить до:

- зниження рівня кератансульфату в сечі без статистично значущої різниці в результаті (-33,8 (-138,93, 64,04));

- суттєвого покращення за результатами тесту 6-хвилинної ходьби (-26,2 (-46,43, -6,92));

- покращення за результатами 3-хвилинного тесту підйому сходами (-1,44 (-5,45, 0,81)).

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості систематичного огляду з метааналізом *Huang et al., 2025* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)²⁸. Клінічне питання, критерії включення та виключення чітко зазначені. Пошук публікацій було проведено в 4-х електронних джерелах, відбір релевантних публікацій було проведено 2 експертами. Перелік відібраних публікацій представлено. Представлено характеристики включених досліджень, але відсутній перелік виключених досліджень. Статистичний аналіз проведено відповідними методами. Ризик систематичної помилки включених досліджень оцінювався за допомогою Інструменту з оцінки ризику упередженості (RoB) 2.0. Методологічна якість систематичного огляду з з метааналізом *Huang et al., 2025* була визначена як прийнятна.

Результати ефективності та безпеки застосування елосульфузи порівняно з плацебо у пацієнтів з МПС IVA були проаналізовані та представлені у висновку уповноваженого органу 2022 року за даними окремих досліджень – MOR-004, (*Hendriksz CJ et al., 2014, Hendriksz CJ et al., 2015*) та MOR-005 (*Hendriksz CJ et al., 2016*), що були включені до систематичних оглядів з метааналізами *Huang et al., 2025* та *Lee et al., 2022*.

Оскільки в систематичних оглядах з метааналізами *Huang et al., 2025* та *Lee et al., 2022* відсутні порівняльні результати з безпеки при застосуванні елосульфузи альфа та плацебо, результати профілю безпеки, що детально представлені у висновку уповноваженого органу у 2022 році за даними дослідження MOR-004 (*Hendriksz CJ et al., 2014, Hendriksz CJ et al., 2015*) та MOR-005 (*Hendriksz CJ et al., 2016*) залишаються актуальними станом на дату підготовки даного висновку. Найбільш частими були легкі та помірні побічні реакції, пов'язані з інфузією (блювання, пірексія, головний біль), які проходили на фоні симптоматичної терапії та/або зміни швидкості інфузії. Про смертельні

²⁸<https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>

випадки під час досліджень не повідомлялось. У 43 з 56 пацієнтів (76,8%) при подовженому періоді спостереження було повідомлено про серйозні побічні реакції, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. У всіх пацієнтів, які отримували елосульфазу альфа, утворювались до неї антитіла.

При проведенні пошукової стратегії уповноваженим органом було додатково знайдено публікацію “Mitchell JJ, Burton BK, Bober MB, Campeau PM, Cohen S, Dosenovic S, Ellaway C, Bhattacharya K, Guffon N, Hinds D, Lail A, Lin SP, Magner M, Raiman J, Schwartz-Sagi L, Stepien KM. Findings from the Morquio A Registry Study (MARS) after 6 years: Long-term outcomes of MPS IVA patients treated with elosulfase alfa. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep-Oct;137(1-2):164-172. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.08.007. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36087504”, далі - *Mitchell et al., 2022*²⁹. За даними довготривалого багатонаціонального обсерваційного дослідження з МПС IVA MARS (NCT02294877) за участю 314 пацієнтів, які отримували принаймні 1 дозу елосульфази альфа з середньою тривалістю лікування 5,5 років та медіаною віку початку ФЗТ 9,8 років, не було повідомлено про нові сигнали щодо безпеки та неочікувані побічні реакції, пов'язані з елосульфазою альфа. Отже, профіль безпеки застосування елосульфази альфа залишається сприятливим при довгостроковому застосуванні.

Оцінка методологічної якості публікації *Mitchell et al., 2022* уповноваженим органом не проводиться через невідповідний дизайн дослідження.

Отже, за результатами проведеного аналізу порівняльної клінічної ефективності елосульфази альфа та плацебо було встановлено, що застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA призводить до зниження рівня кератансульфату в сечі, покращення за показниками тесту 6-хвилинної ходьби та 3-хвилинного тесту підйому по сходах (систематичні огляди з метааналізами *Lee et al., 2022* та *Huang et al., 2025*). Також застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA призводить до покращення показників дихальної функції та якості життя відповідно до Опитувальника з оцінки здоров'я пацієнтів з МПС (систематичний огляд з метааналізом *Lee et al., 2022*). Профіль безпеки застосування елосульфази альфа залишається сприятливим (*Mitchell et al., 2022*).

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

²⁹<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36087504/>

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ відповідно до методології був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичну технологію з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет лікарського засобу елосульфаза альфа для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат з перспективи державного платника на елосульфазу альфа з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (відповідно до листів МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25), що представлено у таблиці 2.

Згідно з інструкцією для медичного застосування доза лікарського засобу елосульфаза альфа становить 2 мг/кг маси тіла щотижня шляхом внутрішньовенної інфузії. Розрахунок було проведено відповідно до інструкції для медичного застосування та з урахуванням того, що середня вага дорослого пацієнта становить 70 кг, а дитини – 30 кг. Вартість лікування елосульфазою альфа розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 2. Аналіз витрат на одне введення та на річний курс застосування елосульфази альфа для лікування мукополісахаридозу IVA типу на одного пацієнта

Параметр	Елосульфаза альфа	
Склад діючих речовин	1 мл розчину містить 1 мг елосульфази альфа	
Форма випуску та дозування	концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл по 5 мл в флаконі; по 1 флакону в коробці з картону	
Схема застосування	2 мг/кг маси тіла	
Кратність застосування на рік	52	
Ціна за 1 флакон, грн*		
	Дорослі	Діти

Кількість флаконів на 1 введення	28	12
Витрати на 1 введення, грн		
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн		

**відповідно до листа МОЗ від 05.05.2025 №25/14470/2-25 для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну за договором керованого доступу за 2024 рік без ПДВ*

Отже, витрати на закупівлю елосульфази альфа на річний курс лікування одного пацієнта становитимуть орієнтовно [REDACTED] грн для дорослого пацієнта та [REDACTED] грн для дитини за стандартизованим підходом.

Варто зазначити, що порівняно із ціною, яка була використана для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу елосульфази альфа станом на 25.07.2022 (оновлення 01.09.2022), ціна за договором керованого доступу за 2024 рік без ПДВ є [REDACTED]. Відповідно і витрати на одне введення та на одного пацієнта [REDACTED], ніж було розраховано в рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу елосульфаза альфа станом на 25.07.2022 (оновлення 01.09.2022).

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлені з часовим горизонтом в один рік при забезпеченні усієї когорти пацієнтів елосульфазою альфа (таблиця 3). Розрахунки проведено за стандартизованим підходом (вага дорослого пацієнта – 70 кг, дитини – 30 кг).

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні елосульфази альфа

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 05.05.2025 №25/14470/2-25 та від 22.05.2025 №25/16688/2-25)	[REDACTED]
• дорослі	[REDACTED]
• діти	[REDACTED]
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Витрати на елосульфазу альфа та вплив на бюджет, грн	[REDACTED]
• дорослі	[REDACTED]
• діти	[REDACTED]

Результати аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що за умови застосування ціни за договором керованого доступу, що був укладений у 2024 році, витрати на закупівлю елосульфаз альфа для лікування когорти пацієнтів (██████████) за усередненими значеннями ваги пацієнтів орієнтовно становитимуть ██████████ грн.

Орієнтовний вплив на бюджет елосульфаз альфа було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при застосуванні елосульфаз альфа, вплив на бюджет на 1 рік буде ██████████.

Варто зауважити, що кількість пацієнтів ██████████, що ціна на елосульфазу альфа ██████████, витрати на елосульфазу альфа на популяцію пацієнтів за закупівельною ціною за договором керованого доступу, наданою у зверненні МОЗ України, ██████████, ніж було розраховано за результатами стандартизованого підходу, який був використаний при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу елосульфаз альфа станом на 25.07.2022 (оновлення 01.09.2022).

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до пп.6 п.8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами (далі – Порядок), було здійснено державну оцінку медичної технології за скороченою процедурою для лікарського засобу ВІМІЗИМ®, концентрат для розчину для інфузій, 1 мл розчину містить 1 мг елосульфази альфа, по 5 мл у флаконі що містить 5 мг елосульфази альфа, по одному флакону у картонній коробці (реєстраційне посвідчення: №UA/14547/01/01, термін дії РП з 26.05.2020 по 26.05.2025), щодо включення препарату до переліків закупівель лікарських засобів, до яких застосовуються процедури договорів керованого доступу, за показанням лікування пацієнтів з мукополісахаридозом IVA типу (МПС IVA типу). Відповідно до п. 22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та впливу на бюджет елосульфази альфа для лікування пацієнтів з мукополісахаридозом VIA типу Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я” (далі – Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативність)

Мукополісахаридоз IVA типу (синдром Маркіо А) – це спадкова лізосомальна хвороба накопичення, яка виникає через дефіцит ферменту N-ацетил-галактозамін-6-сульфатази, і клінічно проявляється прогресивною деформацією скелета та суглобів, дизморфізмом обличчя, порушенням легеневого дихання, гепатомегалію, патологією клапанів серця, втратою слуху, помутнінням рогівки та гіпоплазію зубів. У разі відсутності лікування, пацієнти з МПС IVA зазвичай не виживають після третього десятиліття життя, але при належному лікуванні - пацієнти можуть жити понад 50, а деякі понад 70 років.

Пацієнти з МПС IVA типу потребують пожиттєвої ферментозамісної терапії (далі - ФЗТ). В Україні елосульфаза альфа (ВІМІЗИМ®) - єдиний препарат для ФЗТ у хворих з МПС IVA типу, альтернативні лікарські засоби відсутні. Отже, аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки елосульфази альфа проводили порівняно з плацебо/НПТ.

Оцінку клінічної ефективності та безпеки елосульфази альфа порівняно з плацебо для лікування пацієнтів з МПС IVA типу було проведено за результатами систематичного огляду з метааналізом *Lee et al., 2022* та систематичного огляду з метааналізом *Huang et al., 2025*.

За результатами проведеного аналізу порівняльної клінічної ефективності елосульфази альфа та плацебо було встановлено, що застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA призводить до зниження рівня кератансульфату в

сечі, покращення за показниками тесту 6-хвилинної ходьби та 3-хвилинного тесту підйому по сходах (Lee et al., 2022 та Huang et al., 2025). Також застосування елосульфази альфа у пацієнтів з МПС IVA призводить до покращення показників дихальної функції та якості життя відповідно до Опитувальника з оцінки здоров'я пацієнтів з МПС (Lee et al., 2022).

Безпечність:

За даними наведених вище публікацій профіль безпеки елосульфаза альфа при лікуванні пацієнтів із МПС IVA типу був сприятливий, побічні ефекти переважно були легкі та помірні, пов'язані з інфузією (блювання, пірексія, головний біль). Серйозні побічні ефекти, як то пневмонія, вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, середній отит, гіперчутливість/біль в місці інфузії, зустрічалися у 15-41,1% пацієнтів, але лише в одному випадку (1,8%) це призвело до припинення лікування. Також не повідомлялося про смертельні випадки під час дослідження.

Вироблення антитіл до лікарського засобу у 100% пацієнтів не впливало на довгострокову безпеку/переносимість препарату.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет

Відповідно до п. 7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні, а передбачає лише проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

Результати аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що за умови застосування ціни за договором керованого доступу, що був укладений у 2024 році (██████████ грн за флакон), витрати на закупівлю ЛЗ елосульфази альфа для лікування когорти пацієнтів з ██████████ (██████████) за усередненими значеннями ваги пацієнтів орієнтовно становитимуть ██████████ грн, отже, вплив на бюджет щодо витрат на закупівлю ЛЗ елосульфази альфа на 1 рік буде ██████████

Якість доказових даних

За результатами проведення оцінки методологічної якості за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses) було встановлено низьку методологічну якість систематичного огляду з метааналізом Lee et al., 2022 та прийнятну методологічну якість систематичного огляду з метааналізом Huang et al., 2025.

Організаційні критерії

Мукополісахаридоз IVA типу входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за №1439/26216.

Лікарський засіб елосульфаза альфа (ВІМІЗИМ®) для лікування МПС IVA типу рекомендований у якості основного багатьма міжнародними клінічними настановами, як:

- Національний протокол з діагностики та лікування мукополісахаридозів Національного органу з питань охорони здоров'я Франції, 2016 рік (Protocole National de Diagnostic et de Soins Mucopolysaccharidoses, 2016);

- Рекомендації щодо лікування мукополісахаридозу IVA: систематичні рекомендації, засновані на доказах і консенсусі, 2019 рік (Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance, 2019 (підготовлені Керівним комітетом, до складу якого входило 26 міжнародних фахівців з досвідом ведення МПС IVA типу, та представники пацієнтів)

- Консенсусна заява стосовно ферментно замісної терапії мукополісахаридозу IVA типу в країнах Центральної та Південно-Східної Європи, 2022 рік (Consensus statement on enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA in Central and South-Eastern European countries, 2022);

- Рекомендації Департаменту охорони здоров'я Австралії 2020 року: Програма “Ліки, що рятують життя” - Мукополісахаридоз IVA типу (Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type IVA disease (MPS IVA) through the Life Saving Drugs Program);

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні

Відповідно до даних, наданих у додатку до листа МОЗ від 05.05.2025 №25/14470/12931/2-25, станом на 2025 рік кількість пацієнтів з МПС IVA типу в Україні складає [REDACTED] ([REDACTED]).

ФЗТ елосульфазою альфа на даний момент є єдиним втручанням, що покращує або стабілізує захворювання у пацієнтів з МПС IVA, незалежно від віку.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при МПС IVA типу (синдромі Моркіо А).

Елосульфаза альфа не включена до 17 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971.

Елосульфаза альфа включена у Перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення

закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 03.07.2025, було надано наступні рекомендації.

1. Враховуючи тяжкість захворювання МПС IVA типу (синдромі Моркіо А), рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, результати оцінки клінічної ефективності та безпечності, відсутність альтернативних ЛЗ у Державному реєстрі лікарських засобів України та у світі, а також, беручи до уваги попередні рекомендації з урахуванням Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р, Експертним комітетом рекомендовано продовження державних закупівель лікарського засобу елосульфаза альфа (ВІМІЗИМ®) за показанням для лікування пацієнтів із мукополісахаридозом IVA типу за договорами керованого доступу для здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216.

2. Рекомендовано пройти процедуру включення до Державного формуляра лікарських засобів для ЛЗ елосульфаза альфа (ВІМІЗИМ®) за показанням лікування мукополісахаридозу IVA типу у дорослих та дітей.

3. Рекомендовано розглянути групою експертів МОЗ України і протокольною групою за фаховим профілем створення уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Мукополісахаридоз IVA типу» з метою визначення чітких критеріїв прийнятності ферментної замісної терапії (ФЗТ) та припинення ФЗТ через значну невизначеність щодо впливу на виживаність і якість життя, відповідно до критеріїв призначення і припинення ФЗТ.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.